

Farmakodynamiczne interakcje inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Maja Krasowska

Były pracownik naukowo-dydaktyczny Zakładu Farmakologii Klinicznej z Oddziałem Chorób Wewnętrznych UM w Łodzi; obecnie pracownik apteki nr 29-004 Cefarm Kielce.

Adres do korespondencji: Maja Krasowska, ul Daleka 3/14, 25-319 Kielce, tel. 668 696 634, e-mail: farmaceutka.m@interia.pl

Jednym z poważniejszych problemów współczesnej farmakoterapii jest dobranie odpowiedniej kombinacji leków dla pacjentów leczonych na różne schorzenia, wymagających terapii wielolekowej. Pacjenci tacy tworzą grupę osób o wysokim ryzyku wystąpienia interakcji lekowych. Interakcje te mogą skutkować zmniejszeniem efektu terapeutycznego, pojawieniem się działań niepożądanych, a w niektórych sytuacjach bardzo poważnie zagrozić zdrowiu i życiu pacjenta.

Powikłania polekowe powodują wzrost zachorowalności wśród społeczeństwa, a co za tym idzie wpływają na koszty ponoszone przez systemy opieki zdrowotnej, głównie z powodu zwiększenia częstości wizyt lekarskich i hospitalizacji [1–3]. Zwiększenie ryzyka interakcji międzylekowych może być spowodowane przez wiele różnorodnych czynników. Przy łątnym zastosowaniu dwóch leków prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z ich wzajemnym oddziaływaniem wynosi ok. 13%, przy pięciu lekach wzrasta ono do 38%, a przy siedmiu i więcej aż do 87%. Polifarmakoterapia jest szczególnie niebezpieczna, gdy chory leczony jest przez wielu specjalistów, którzy niekoniecznie są informowani, jakie leki pacjent aktualnie zażywa [4]. Ponadto chory może równocześnie zakupić w aptece preparaty OTC, które również mogą wchodzić w niekorzystne interakcje z innymi lekami. Ryzyko interakcji zwiększają też: zaawansowany i bardzo młody wiek chorego, wąski indeks terapeutyczny stosowanych leków, zaburzenia czynności wątroby i/lub nerek, stany takie, jak odwodnienie, zakażenia, choroby metaboliczne i układu endokrynnego. Bardziej narażone na wystąpienie interakcji międzylekowych są kobiety [2].

Problem odpowiedniego łączenia leków komplikuje się jeszcze dodatkowo z tego powodu, że nie wszystkie interakcje omawiane na łamach literatury medycznej mają jasne znaczenie kliniczne. Dotyczące ich dane są sprzeczne, w związku z czym często

Pharmacodynamic interactions of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)

Potentially inappropriate drug use is an important and preventable safety concern. Drug-drug interactions are associated with adverse reactions, hospitalizations and mortality. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are the class of antidepressants, widely used not only in managing of depression but also in other mood disorders (bipolar disorder) and other conditions. Because of the mechanism of action and pharmacokinetic properties SSRI can interact with many other drugs.

This paper concerns pharmacodynamic interactions of SSRI. The first group of these interactions is associated with an influence on the serotonin transmission in the nervous system. The most severe interaction of this kind is serotonin syndrome. The second group of pharmacodynamic interactions is connected with platelet function and the risk of bleeding.

Keywords: interactions, antidepressant drugs, SSRI, serotonin syndrome.

© Farm Pol, 2009, 65(6): 403-406

producentów leków nakazują zachowanie ostrożności przy planowaniu konkretnej terapii. Wielu interakcji nie odkryto do dziś.

Nie wszystkie dokumentowane interakcje stanowią całkowite, niepodważalne przeciwwskazanie do stosowania dwóch lub więcej leków jednocześnie. Piśmiennictwo wyróżnia trzy poziomy ryzyka związanego z oddziaływaniami między lekami:

1. interakcja umiarkowana (objawy mogą być przykre lub kłopotliwe),
2. interakcja poważna (stwarzająca niebezpieczeństwo),
3. kombinacja leków przeciwwskazana.

Podział ten bierze pod uwagę zarówno skalę bezpieczeństwa łączenia leków, jak i poziom udokumentowania danych interakcji.

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI – *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) są grupą leków przeciwdepresyjnych, ze względu na potwierdzoną skuteczność kliniczną i relatywne bezpieczeństwo coraz szerzej stosowaną w leczeniu psychiatrycznym. Leki te znajdują zastosowanie również w innych chorobach, poza depresją, takich jak:

- choroba afektywna dwubiegunowa,
 - zaburzenia obsesyjno-kompulsywne,
 - zaburzenia lękowe,
 - zespół napięcia przedmiesiączkowego,
 - bulimia,
 - anoreksja,
 - zespół stresu pourazowego,
 - przedwczesny wytrysk,
 - naczynioruchowe objawy związane z menopauzą.
- SSRI zarejestrowane w Polsce to:
- fluoksetyna,
 - fluwoksamina,
 - citalopram,
 - escitalopram,
 - paroksetyna,
 - sertralina.

Mechanizm działania tej grupy leków w ośrodkowym układzie nerwowym polega na nasilaniu neurotransmisji serotonergicznnej przez selektywne hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny.

Oddziaływania SSRI z lekami wpływającymi na przekąźnictwo serotonergiczne

Ze względu na mechanizm działania i specyficzne właściwości farmakokinetyczne, SSRI wchodzą w interakcje z wieloma lekami. Pierwszą grupę interakcji

farmakodynamicznych stanowią oddziaływania SSRI z lekami wpływającymi na przekąźnictwo serotonergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym. Łączne zastosowanie tych leków bądź niezachowanie odpowiedniego odstępu czasowego, może wywołać potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy.

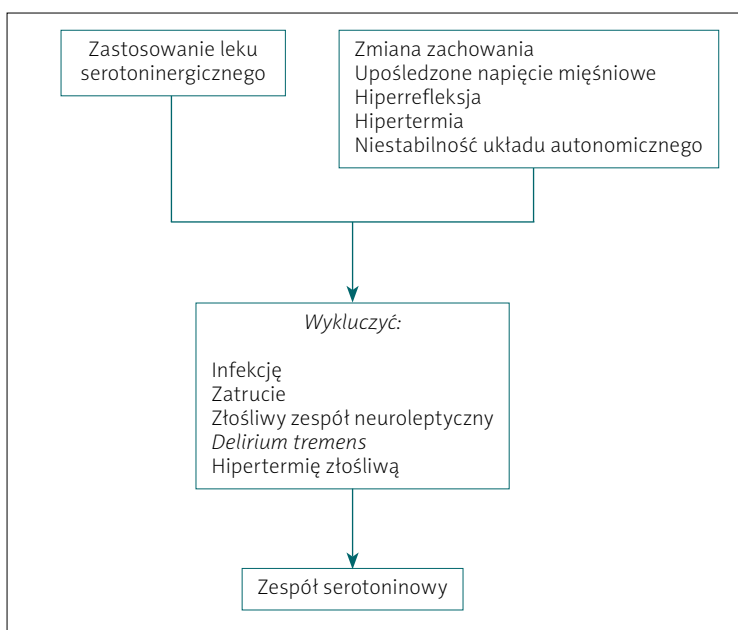
Zespół serotoninowy charakteryzuje się wystąpieniem licznych objawów, takich jak zmiana zachowania, upośledzone napięcie mięśniowe, drżenia, objawowa niestabilność układu autonomicznego i hipertermia, które występują w związku z zastosowaniem przez chorego jednego lub więcej leków wpływających na przekąźnictwo serotonergiczne. Diagnostyka zespołu serotoninowego obejmuje potwierdzenie wystąpienia tych objawów u chorego oraz wykluczenie zakażenia, zatrucia, złośliwego zespołu neuroleptycznego, stanu związanego z odstawieniem alkoholu i hipertermii złośliwej [5].

Czas, po którym mogą wystąpić objawy zespołu serotoninowego jest bardzo różny – od kilku minut po wdrożeniu terapii lekiem serotonergicznym do kilku tygodni. Częstość występowania tego poważnego, jatrogennego zespołu nie jest znana. W 2004 roku w Stanach Zjednoczonych inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny wywołały poważne objawy toksyczne u 8187 osób, z czego 103 osoby zmarły [6]. Możliwe, że częstość występowania zespołu serotoninowego i związana z nim umieralność jest dużo większa, ponieważ zespół ten jest często nierozpoznawany z powodu różnego nasilenia objawów, a także błędnej diagnozy (złośliwy zespół neuroleptyczny).

Leki, które stosowane łącznie z SSRI mogą wywołać zespół serotoninowy należą do różnych grup terapeutycznych. Niektóre są całkowicie przeciwwskazane u chorych leczonych SSRI, a inne, ze względu na mechanizm swojego działania, wpływając na przekąźnictwo serotonergiczne stwarzają potencjalne zagrożenie wystąpienia zespołu serotoninowego, dlatego przy dołączaniu ich do SSRI należy zachować ostrożność.

Leki wpływające na metabolizm serotoniny

Są to inhibitory monoaminoooksydazy, których przedstawicielami są moklobemid (selektywny i odwracalny inhibitor monoaminoooksydazy typu A, stosowany również w leczeniu depresji) i selegilina (w niskich stężeniach selektywny i odwracalny inhibitor monoaminoooksydazy typu B, stosowany w leczeniu choroby Parkinsona). Poważna interakcja (zespół serotoninowy) została opisana po zastosowaniu łącznie z nimi fluoksetyny i sertraliny, jednak uważa się, że podobne ryzyko dotyczy także pozostałych leków z tej grupy [7, 8]. Producenci leków i klinicyści zalecają, by odstęp czasu między włączeniem inhibitorów monoaminoooksydazy po



Rycina. Diagnostyka zespołu serotoninowego

przerwaniu podawania fluoksetyny, ze względu na relatywnie długi okres biologicznego półtrwania fluoksetyny i jej aktywnego metabolitu (norfluoksetyny) wynosił co najmniej 5 tygodni. Dla pozostałych SSRI okres ten nie powinien być krótszy niż 2 tygodnie, podobnie jak przy przełączaniu terapii w drugą stronę.

Należy wspomnieć, że leki z innych grup terapeutycznych mogą hamować aktywność monoaminooksydazy. Należą do nich izoniazyd (lek przeciwgruźliczy), linezolid (antybiotyk) i furazolidon [9–11].

Leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny

Należą do nich SSRI, SNRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny), takie jak milnacipran i wenlafaksyna (leki przeciwdepresyjne), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) oraz sibutramina (SNRI stosowany w leczeniu otyłości).

Leki mające właściwości agonistyczne w stosunku do receptora serotonergicznego 5HT₁

Są to dihydroergotamina oraz triptany – sumatriptan i zolmitriptan (leki stosowane w leczeniu migreny). Interakcje między tymi dwiema grupami leków należą do poważnych. Opisywano wystąpienie zespołu serotoninowego [12], a także inne objawy, jak osłabienie, hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji ruchowej, zwiększenie częstotliwości napadów migreny [13, 14]. Mimo że część badaczy nie raportuje występowania interakcji między triptanami i SSRI [15, 16], FDA uznaje, że łączną terapię SSRI i triptanami należy rozważyć, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia poważnych interakcji. Podkreśla również, że jeżeli pacjent wymaga łącznego zastosowania SSRI i triptanów, jego stan powinien być uważnie monitorowany, szczególnie podczas rozpoczynania terapii, zwiększania dawek leków, oraz w sytuacji, gdy istnieje konieczność włączenia innego leku wpływającego na aktywność serotonergiczną [17].

Leki niespecyficznie zwiększające neuronalną aktywność serotonergiczną, jak sole litu

Interakcja taka może skutkować wystąpieniem zespołu serotoninowego [18–20], a także zwiększeniem poziomu litu i wystąpieniem objawów toksycznych związanych z solami litu (drżenia mięśniowe, ataksja, poliuria, polidypsja) [21, 22]. Opisywano także przypadki zmniejszenia stężenia maksymalnego (C_{max}) litu stosowanego łącznie z fluoksetyną [23], priapizmu [24], łagodnych zaburzeń świadomości [25], wystąpienia manii [26] oraz encefalopatii [27]. Mechanizm tych interakcji nie jest wyjaśniony.

Leki mające pośredni wpływ na postsynaptyczną aktywność serotoniny, jak buspiron (lek przeciwdepresyjny) oraz leki stymulujące synaptyczne uwalnianie serotoniny (leki psychostymulujące – amfetamina, fentermina)

Łączne stosowanie tych leków z SSRI może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, szczególnie gdy leki psychostymulujące są stosowane w dawkach większych, niż zalecane (terapia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej – ADHD i u osób uzależnionych). Opisuje się także przypadki nasilenia niepożądanych objawów psychostymulantów przez SSRI [28, 29]. Interakcje te należą do umiarkowanych i leki te nierzadko stosuje się równocześnie, z uwagi na częste współwystępowanie ADHD z chorobami, w których leczeniu wskazane są SSRI (depresja, zaburzenia lękowe). Klinicyści podkreślają, że lekarze prowadzący chorych otrzymujących leki z tych dwóch grup terapeutycznych powinni bacznie obserwować, jak konkretni pacjenci odpowiadają na takie połączenie leków [30, 31].

Oddziaływania SSRI z lekami wpływającymi na hemostazę

Drugą grupę interakcji farmakodynamicznych stanowią oddziaływania SSRI z lekami wpływającymi na hemostazę. Mechanizmem tej interakcji jest hamowanie wychwyty serotoniny z krwiobiegu przez płytki krwi związane z SSRI, czego rezultatem jest zmniejszenie zawartości serotoniny w płytkach. Konsekwencją mogą być zaburzenia hemostazy, a gdy poza SSRI pacjent stosuje również inne leki wpływające na hemostazę, taka interakcja może zwiększać ryzyko krwawień.

Antagoniści witaminy K, tj. pochodne kumaryny (acenokumarol) i warfaryna

Łączne stosowanie acenokumarolu z SSRI zwiększa ryzyko hospitalizacji z powodu krwawienia nie dotyczącego przewodu pokarmowego [32], podobnie jak połączenie warfaryny z SSRI (dodatkowym mechanizmem jest tutaj możliwość wypierania warfaryny z połączeń białkowych oraz hamowanie metabolizmu wątrobowego przez SSRI) [33, 34]. Klinicyści zalecają ściśle monitorowanie wskaźnika INR u pacjentów leczonych antykoagulantami łącznie z SSRI.

Kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne

Badania epidemiologiczne i kohortowe wskazują na związek terapii SSRI z ryzykiem krwawień

Leki, które stosowane łącznie z SSRI mogą wywołać zespół serotoninowy należą do różnych grup terapeutycznych. Niektóre są całkowicie przeciwwskazane u chorych leczonych SSRI, a inne, ze względu swój mechanizm działania, wpływając na przekąźnictwo serotonergiczne stwarzają potencjalne zagrożenie wystąpienia zespołu serotoninowego, dlatego przy dołączaniu ich do SSRI należy zachować ostrożność.

z górnego odcinka przewodu pokarmowego (*upper gastrointestinal bleeding*). Ze względu na sumowanie się niekorzystnego wpływu na przewód pokarmowy zaleca się ostrożne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwpalnych łącznie z SSRI. Zaleca się także stosowanie leków ostaniających żołądek [35, 36]. Niektórzy badacze mimo niewykazania związku SSRI ze zwiększeniem ryzyka hospitalizacji z powodu krwawienia zalecają ostrożność przy łączeniu tych dwóch grup leków, szczególnie u osób starszych i pacjentów leczonych innymi lekami wpływającymi na hemostazę [37].

Otrzymano: 2009.01.05 · Zaakceptowano: 2009.02.20

Piśmiennictwo

1. Aparasu R.R.: Drug related-injury visits to hospital emergency department. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1998, 55 (11), 1158-1161.
2. Juurlink D.N., Memdani M., Kopp A. i wsp.: Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003, 289 (13), 1652-1658.
3. Aparasu R., Baer R., Aparasu A.: Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res. Social Adv. Pharm.* 2007, 3 (4), 426-437.
4. Kinoshita H., Kobayashi Y., Fukuda T.: Duplicative medications in patients who visit multiple medical institutions among the insured of a corporate health insurance society in Japan. *Health Policy* 2008, 85 (1), 114-123.
5. Dunkley E.J.C., Isbister G.K., Sibbritt D. i wsp.: The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 2003, 96, 635-642.
6. Boyer E.W., Shannon M.: The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 1112-1120.
7. Suhowersky O., deVries J.D.: Interaction of fluoxetine and selegiline. *Can. J. Psychiatry* 1990, 35 (6), 571-572.
8. Zonneveld A.M., Hagens A.M., Voermans N.C. i wsp.: Life-threatening serotonin syndrome following a single dose of serotonin reuptake inhibitor during maintenance therapy with a monoamine oxidase inhibitor. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2006, 150 (19), 1081-1084.
9. Bernard L., Stern R., Lew D. i wsp.: Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 37 (1), e8-11.
10. Morales N., Vermette H.: Serotonin syndrome associated with linezolid treatment after discontinuation of fluoxetine. *Psychosomatics* 2005, 46 (3), 274-275.
11. Clark D.B., Andrus M.R., Byrd D.C.: Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006, 26 (2), 269-276.
12. Matew N.T., Tietjen G.E., Lucker C.: Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. *Cephalgia* 1996, 16 (5), 323-327.
13. Joffe R.T., Sokolov S.T.: Co-administration of fluoxetine and sumatriptan: the Canadian experience. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997, 95 (6), 551-552.
14. Szabo C.P.: Fluoxetine and sumatriptan: possibly a counterproductive combination. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56 (1), 37-38.
15. Blier P., Bergeron R.: The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatments. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 15 (2), 106-109.
16. Leung M., Ong M.: Lack of an interaction between sumatriptan and selective serotonin reuptake inhibitors. *Headache* 1995, 35 (8), 488-489.
17. US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluations and Research – FDA Public Health Advisory. Combined Use of 5-hydroxytryptamine Receptor Agonists (Triptans), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) or Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) May Result in Life-threatening Serotonin Syndrome. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI_S200607.htm July 19, 2006.
18. Mully E.C., McDonald W., Steffens D. i wsp.: Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium. *Am. J. Psychiatry* 1993, 150 (10), 1565.
19. Ohman R., Spigset O.: Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction. *Pharmacopsychiatry* 1993, 26 (6), 263-264.
20. Sobanski T., Bagli M., Laux G. i wsp.: Serotonin syndrome after lithium add-on medication to paroxetine. *Pharmacopsychiatry* 1997, 30 (3), 106-107.
21. Salama A.A., Shafey M.: A case of severe lithium toxicity induced by combined fluoxetine and lithium carbonate. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146 (2), 278.
22. Zaninelli R., Bauer M., Jobert M. i wsp.: Changes in quantitatively assessed tremor during treatment of major depression with lithium augmented by paroxetine or amitriptyline. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001, 21 (2), 190-198.
23. Breuel H.P., Muller-Oerlinghausen B., Nickelsen T. i wsp.: Pharmacokinetic interactions between lithium and fluoxetine after single and repeated fluoxetine administration in young healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 33 (7), 415-419.
24. Mendelson W.B., Franko T.: Priapism with sertraline and lithium. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 14 (6), 434-435.
25. Evans M., Marwick P.: Fluvoxamine and lithium: an unusual interaction. *Br. J. Psychiatry* 1990, 156, 286.
26. Hadley A., Cason M.P.: Mania resulting from lithium-fluoxetine combination. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146 (12), 1637-1638.
27. Noveske F.G., Hahn K.R., Flynn R.J.: Possible toxicity of combined fluoxetine and lithium. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146 (11), 1515.
28. Gracious B.L.: Atrioventricular nodal re-entrant tachycardia associated with stimulant treatment. *J. Clin. Adoles. Psychopharmacol* 1999, 9 (2), 125-128.
29. Bostwick J.M., Brown T.M.: A toxic reaction from combining fluoxetine and phentermine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16 (2), 189-190.
30. Kessler R.C., Adler L., Barkley R. i wsp.: The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the national comorbidity survey replication. *Am. J. Psychiatry* 2006, 163, 716-723.
31. Craig B.H. Surman.: Advances in ADHD Management: Safety and Efficacy of New Agents and Formulations. Correct Stimulant Dose for Adults; Interaction Between SSRIs and Stimulants? *Medscape CME*, 22 March 2007, www.medscape.com
32. Schalekamp T., Klungel O.H., Souverein P.C. i wsp.: Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch. Intern. Med.* 2008, 168 (2), 180-185.
33. Claire R.J., Servis M.E., Cram D.L.Jr.: Potential interaction between warfarin sodium and fluoxetine. *Am. J. Psychiatry* 1991, 148 (11), 1604.
34. Glueck C.J., Khalil Q., Winiarska M. i wsp.: Interaction of duloxetine and warfarin causing severe elevation of international normalized ratio. *JAMA* 2006, 295 (13), 1517-1518.
35. Mort J.R., Aparasu R.R., Baer R.K.: Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006, 26 (9), 1307-1313.
36. Loke Y.K., Trivedi A.N., Singh S.: Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008, 27 (1), 31-40.
37. Vidal X., Ibanez L., Vendrell L. i wsp.: Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. *Drug Saf.* 2008, 31 (2), 159-168.